

## РЕДКИЕ ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ: АТИПИЧНЫЙ МИКОБАКТЕРИОЗ

В последнее время у ВИЧ-инфицированных больных с выраженными проявлениями иммунодефицита в Оренбургской области стали регистрироваться вторичные заболевания, встречающиеся ранее в редких случаях, в том числе атипичный микобактериоз. Микобактериоз относится к числу оппортунистических инфекций, которые развиваются у ВИЧ-инфицированных на поздних стадиях заболевания и могут быть индикаторами глубокой иммуносупрессии, то есть является ВИЧ-ассоциированной патологией. Часто микобактериоз совпадает по клинической, лабораторной, рентгенологической картине с другими оппортунистическими инфекциями, такими как туберкулез, цитомегаловирусная инфекция, лимфопролиферативные поражения, что вызывает необходимость проведения дифференциальной диагностики с этими заболеваниями. Главным диагностическим критерием нетуберкулезного микобактериоза является выделение и идентификация микобактерий, которая осуществляется в учреждениях фтизиатрического профиля и вызывает трудности диагностики в других лечебных учреждениях. Представлен клинический случай, иллюстрирующий особенности течения и сложности диагностики нетуберкулезного микобактериоза у пациентки с ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний с глубокой иммуносупрессией. Выделены симптомы, лабораторные показатели, свидетельствующие о необходимости проведения диагностического поиска для верификации атипичного микобактериоза у ВИЧ-инфицированных больных.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, иммуносупрессия, атипичный микобактериоз, дифференциальная диагностика.

В структуре вторичных заболеваний больных ВИЧ-инфекцией в РФ инфекционные заболевания составляют почти 90%. Ведущими оппортунистическими поражениями у больных СПИДом в России являются туберкулез, который встречается более, чем в 60% случаев и является причиной смерти более 50% больных; цитомегаловирусная инфекция (регистрируется у 13–15% больных, причина смерти 10–15% умерших); церебральный токсоплазмоз (частота 5–7%, причина смерти 16–17% больных); пневмоцистная пневмония (7–9%, причина смерти 16–17% больных на поздних стадиях); кандидозный эзофагит/висцеральный кандидоз (у 25–30% больных СПИДом, причина смерти в 10–13% случаев) [1], [2]. Вместе с тем, в последние годы, на фоне увеличения количества больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с выраженным иммунодефицитом стали чаще выявляться другие оппортунистические инфекции, которые ранее у больных с ВИЧ-инфекцией в Оренбургской области не регистрировались или регистрировались редко. К таким оппортунистическим заболеваниям относится атипичный микобактериоз.

К микобактериозам, вызванным нетуберкулезными микобактериями, относится

группа инфекционных заболеваний, вызываемых низковирулентными патогенными или условно-патогенными микобактериями, не поддающиеся терапии противотуберкулезными препаратами. При ВИЧ-инфекции чаще развивается микобактериоз, вызванный *M. avium* *M. intracellulare*, которые нередко формируют «комплекс *M. avium*» (MAC). Практическая важность микобактериозов как клинической проблемы стала очевидной в течение первых лет эпидемии ВИЧ-инфекции, когда значительное число больных пациентов с выраженным иммунодефицитом умерло от генерализованной инфекции, вызванной *M. avium* [3], [4].

При уровне CD4+ лимфоцитов менее 200 кл/мкл частота развития микобактериоза значительно увеличивается, т. е. микобактериоз у больных ВИЧ-инфекцией можно считать индикатором иммунного дефицита. При этом, диссеминированные процессы встречаются у ВИЧ-инфицированных лиц только при тяжелом иммунодефиците, с чрезвычайно низким количеством CD4-клеток. По данным секционных исследований, атипичный микобактериоз встречается в 1% случаев, но прижизненная морфологическая и клиническая диагностика,

дифференциальная диагностика его с другими вторичными заболеваниями, такими как туберкулез, особенно при генерализации процесса, манифестная цитомегаловирусная инфекция, лимфомы трудна [5]. В связи с отсутствием патогномичных симптомов, наличием разнообразной сопутствующей патологии у больных СПИДом постановка диагноза микобактериального заболевания часто задерживается. С появлением антиретровирусной терапии (АРВТ) МАС-инфекции в развитых странах стали редкостью [6]. Однако они продолжают играть важную роль среди оппортунистических инфекций, поскольку атипичные микобактерии стали вызывать совершенно иные формы заболеваний. Сегодня возможны такие проявления инфекции, которые никогда не встречались раньше [7].

Микобактерии, относящиеся к комплексу *M. avium*, широко распространены в окружающей среде и попадают в организм человека воздушно-капельным путем (в легкие) или с пищей и водой (в желудочно-кишечный тракт). Они могут служить причиной развития хронических заболеваний легких у здоровых людей, у больных же СПИДом вызывают диссеминированную инфекцию без поражения легких [8].

Лабораторная диагностика атипичного микобактериоза в учреждениях нетуберкулезного профиля имеет ряд сложностей: для установления диагноза необходимо выделить культуру возбудителей из стерильной в норме биологической жидкости или ткани, кроме легочной; микобактерии не растут на простых питательных средах, посев обладает 90–95% чувствительностью при использовании сред Bactec 12Вили 13А, однако для получения результатов требуется от 5–7 дней до 4 и более недель. Материал целесообразно отправлять на исследование в бактериологическую лабораторию противотуберкулезного учреждения, занимающуюся выделением микобактерий. При внелегочных очагах поражения или при подозрении на колонизацию желудочно-кишечного тракта и мочевыделительной системы исследуют промывные воды желудка, спинномозговую, перикардальную, асцитическую жидкость [9]. Вместе с тем, посева мокроты и кала не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью.

Нелеченная диссеминированная МАС-инфекция представляет угрозу жизни больного. Успешное лечение этого заболевания основано на одновременном лечении и микобактериальной инфекции и заболевания, вызванного вирусом иммунодефицита человека. В основе лечения лежат антибиотики – макролиды (азитромицин или кларитромицин) в сочетании с этамбутолом. Лечение диссеминированной *M. avium*-инфекции у больных СПИДом представляет собой сложный процесс, складывающийся из неблагоприятных для больного эффектов от отдельных препаратов и от взаимодействия препаратов друг с другом [9].

В Оренбургской области за последние 5 лет зарегистрировано несколько случаев атипичного микобактериоза у ВИЧ-инфицированных больных, мы приводим описание одного из таких случаев.

Больная Т., 33 года, поступила на стационарное лечение 31 августа 2014 г. с жалобами на схваткообразные боли в нижней части живота, жидкий стул, периодическую рвоту, резкую слабость.

Заболела в апреле 2014 г., когда повысилась температура тела до фебрильных цифр, появилась слабость. При обращении за медицинской помощью в поликлинику при обследовании впервые выявлена ВИЧ-инфекция. Состоит на диспансерном учете в центре СПИД с 6 мая 2014 г. При постановке на учет установлено, что больная работает на рынке продавцом, имеет двенадцатилетнюю дочь, состоит во втором браке, муж ВИЧ-инфицирован, заражение произошло половым путем. При исследовании параметров иммунного статуса определена глубокая иммуносупрессия с уровнем CD4+ лимфоцитов 13 клеток в 1 мкл сыворотки. 15 мая была назначена комбинированная антиретровирусная терапия четырьмя препаратами. В июне 2014 г. была госпитализирована в инфекционный стационар в связи с сохраняющейся высокой лихорадкой и присоединением частого жидкого стула; во время госпитализации выявлена анемия средней степени тяжести. На фоне дезинтоксикационной, регидратационной, антимикробной терапии состояние улучшилось, стул стал реже, температура тела снизилась до субфебрильных цифр, пациентка была выписана для дальнейшего наблюде-

ния к врачу-инфекционисту центра СПИД. В июле больной была выполнена компьютерная томография грудной клетки, выявлены КТ-признаки последствия перенесенного воспалительного процесса, на фоне хронического бронхита. Увеличения лимфатических узлов бронхопальмональной группы не выявлено. В августе, из-за возникшей рвоты больная прием антиретровирусных препаратов самостоятельно прекратила. С середины августа состояние вновь ухудшилось: поднялась температура тела до 38°C, участился стул до 6 раз в сутки, появились схваткообразные боли в животе, тошнота, рвота, головокружение, снизился аппетит, появилась резкая слабость, отмечает интенсивное снижение массы тела.

При поступлении состояние расценено как тяжелое за счет интоксикации и обезвоживания. Кахексия. Кожные покровы бледные, тургор мягких снижен. В ротовой полости имеются проявления кандидоза в виде творожистого налета на слизистой оболочке щек, языке, мягком небе в большом количестве. Периферические лимфатические узлы мелкие, безболезненные при пальпации. В легких дыхание ослаблено, хрипов нет. Артериальное давление снижено до 80/40 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, умеренно болезненный во всех отделах, выраженное урчание по ходу кишечника. Пальпируется увеличенная селезенка. Стул жидкий, без патологических примесей.

Больной был выставлен предварительный клинический диагноз: ВИЧ-инфекция, стадия 4В, фаза прогрессирования на фоне прерванной АРВТ. Глубокая иммуносупрессия. Лихорадка, диарея более 1 месяца. Кахексия. Кандидоз слизистой оболочки полости рта.

Результаты лабораторных исследований: выраженная анемия с уровнем гемоглобина от 70 до 57 г/л, эритропения  $2,71 \times 10^{12}/л$ ; лейкопения от  $2,7$  до  $1,4 \times 10^9/л$ , тромбоцитопения с падением уровня тромбоцитов до  $30 \times 10^9/л$ . Уровень CD4+ лимфоцитов снизился до 3 клеток. В биохимическом анализе крови нарастающая в динамике гипопропротеинемия (уровень общего белка снизился 39 г/л), гипоальбуминемия (17,5 г/л); резкое снижение протромбинового индекса. В целях дифференциальной диагностики с различными оппортунистическими

инфекциями, протекающими со сходной клинической картиной (туберкулез, вызванный типичными микобактериями, цитомегаловирусная инфекция, другие герпесвирусные инфекции) было проведено исследование плазмы на выявление ДНК соответствующих возбудителей методом полимеразной цепной реакции. Обнаружена ДНК цитомегаловируса (ЦМВ), при дальнейшем количественном исследовании установлен уровень вирусной нагрузки ДНК ЦМВ – 6160 копий/мл, что не позволило верифицировать манифестирующую цитомегаловирусную инфекцию. ДНК микобактерий туберкулеза в плазме, а так же при повторных исследованиях в мокроте и моче не обнаружена. Проведен диаскин-тест с отрицательным результатом. Нередко причиной развития диарей у ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне выраженного иммунодефицита может быть криптоспоридиоз. При исследовании кала криптоспоридии обнаружены не были.

Данные инструментального обследования: рентгенография органов грудной клетки - патологии не выявлено. При колоноскопии аппарат проведен до нижней трети нисходящей ободочной кишки, на осмотренном участке органической патологии не обнаружено, дальнейший осмотр кишки прекращен из-за тяжести состояния пациентки. УЗИ органов брюшной полости: признаки умеренных диффузных изменений печени, спленомегалии, лимфаденита брюшной полости. При компьютерной томографии брюшной полости выявлены множественные увеличенные чревные, диафрагмальные, желудочные, паратолсто-и тонкокишечные лимфоузлы, увеличение селезенки. По передне-верхнему краю селезенки, субкапсулярно участок пониженной плотности с довольно четкими неровными контурами, размерами 48x22x30 мм, не изменяющий свою плотность после внутривенного контрастного усиления (киста). При повторном УЗИ-исследовании также выявлен участок с неровными четкими контурами пониженной эхогенности неоднородной структуры, высказано предположение о возможном абсцессе селезенки.

Больная дважды осмотрена хирургами, заключение: киста селезенки, данных за абсцедирование нет. Фтизиатром отвергнут диагноз туберкулеза легких. В связи с нарастающей ане-

мией, панцитопенией, наличием спленомегалии на фоне высокой лихорадки, для исключения гематологических, в том числе лимфопролиферативных заболеваний больная осмотрена гематологом, не исключена лимфома селезенки.

Больной вновь начата антиретровирусная терапия, назначены антибиотики широкого спектра действия, проводилась дезинтоксикационная и регидратационная терапия, патогенетическая терапия диареи, переливались свежезамороженная плазма, эритромаасса. Несмотря на проводимую терапию состояние больной прогрессивно ухудшалось: усилились боли в животе, сохранялся изнуряющий понос, периодическая рвота, продолжала фебрильно лихорадить до 39°C, теряла вес, нарастала гипотония. Дважды отмечался стул в виде мелены, было заподозрено кишечное кровотечение и в связи с ухудшением состояния переведена в реанимационное отделение. Интенсивная терапия оказалась безуспешной, 20 сентября 2014 г. зафиксирована смерть больной. Посмертный диагноз: ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний 4В, фаза прогрессирования на фоне возобновленной АРВТ. Глубокая иммуносупрессия. Кахексия III ст. Диарея более 1 месяца. Лихорадка более 1 месяца. Энтероколит неуточненной этиологии. Инфильтрат селезенки. Лимфаденит внутрибрюшных лимфатических узлов. Орофарингеальный кандидоз. Кишечное кровотечение.

При патологоанатомическом исследовании выявлено поражение лимфоузлов многих групп, селезенки, печени, тонкой и толстой кишок и костного мозга грудины нетуберкулезными микобактериями. Кишечное и легочное кровотечение. Заключение: смерть больной Т. обусловлена терминальной фазой ВИЧ-инфекции с микобактериальной генерализацией.

Данный случай подтверждает ассоциированный с ВИЧ-инфекцией характер генерализованного течения нетуберкулезного микобактериоза, который развился у больной на фоне выраженного иммунодефицита при уровне CD4+ лимфоцитов 3 клетки в 1 мкл сыворотки при минимальном пороговом значении для здорового взрослого человека 560 клеток/мкл. Как следует из описания случая, от момента развития у пациентки первых клинических

проявлений микобактериоза до летального исхода и установления диагноза при патологоанатомическом исследовании прошло 4 месяца, при этом больная неоднократно обследовалась и лечилась у разных специалистов: терапевтов, инфекционистов, фтизиатров, но заболевание не было распознано. Обращает внимание многообразие и неспецифичность клинических проявлений, особенно на начальной стадии заболевания, таких как перемежающаяся лихорадка от субфебрилитета до фебрильных цифр, слабость, потеря веса, диарейный синдром. Отмечались нарастающая анемия, тромбоцитопения, лейкопения. Подобный симптомокомплекс может встречаться при туберкулезе, особенно при генерализованном течении, диагностика которого также на поздних стадиях ВИЧ-инфекции сложна из-за атипичности течения. Так, особенностью клинического течения туберкулеза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции является выраженный изнуряющий синдром с лихорадочными реакциями до фебрильных значений. При туберкулезе у лиц с выраженной иммуносупрессией традиционные методы диагностики по мере уменьшения количества CD4+ лимфоцитов в крови больных ВИЧ-инфекцией малоинформативны [10]. Большинство наиболее распространенных методов верификации туберкулеза (туберкулинодиагностика, микроскопия и культуральное исследование мокроты) теряют свою чувствительность по мере прогрессирования иммуносупрессии, длительное время могут отсутствовать характерные рентгенологические признаки при обзорной рентгенографии органов грудной клетки. Вместе с тем, типичным рентгенологическим признаком туберкулеза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции является внутригрудная аденопатия, выявляющаяся при рентгенологическом исследовании органов средостения и компьютерной томографии. У нашей больной рентгенологически и при томографии увеличения узлов бронхопальмональной группы не выявлялось.

Одним из самых тяжелых оппортунистических заболеваний при СПИДе, часто вызывающим летальный исход, является цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ). Многие клинические признаки этой болезни у ВИЧ-инфицированных пациентов на стадии СПИДа

также неспецифичны и часто ЦМВИ протекает под маской других нозологических форм или в сочетании с ними. При этом заболевании у больных отмечается длительная лихорадка, истощение, проявления полиорганного поражения при генерализованной форме, в том числе поражение кишечника, что проявляется развитием диареи, надпочечниковой недостаточности с выраженной гипотонией. При патологическом действии ЦМВ на костный мозг развивается панцитопения. Наличие подобных симптомов присутствие в плазме ДНК ЦМВ у нашей больной вызвало необходимость исключения ЦМВИ. При колоноскопии органической патологии в толстой кишке, имеющейся обычно у пациентов с поражением кишечника ЦМВ-этиологии в виде эрозий и язв, не установлено. Одним из методов лабораторной диагностики ЦМВИ является выявление ДНК ЦМВ в цельной крови или плазме при помощи ПЦР с последующим определением ее количества, т. е. вирусной нагрузки. Достоверно указывает на цитомегаловирусную природу заболевания содержание ДНК ЦМВ в цельной крови, равное  $3.0$  и более  $\log_{10}$  в  $10^5$  лейкоцитах, а также концентрация ДНК ЦМВ в плазме, превышающая  $50\ 000$  копий/мл [11]. У нашей пациентки количественно содержание ДНК ЦМВ в плазме было ниже указанного уровня, что позволило исключить манифестную ЦМВИ.

### **Заключение**

Таким образом, у ВИЧ-инфицированной больной на стадии СПИДа с глубочайшей

иммуносупрессией развился атипичный микобактериоз, проявившийся симптомокомплексом, включающим проявления общей интоксикации: лихорадку в диапазоне от субфебрилитета до фебрильного уровня, недомогание, резкое похудание, выраженную слабость; со стороны желудочно-кишечного тракта: хроническую диарею, боли в животе, рвоту; лабораторные показатели: тяжелую анемию, тромбоцитопению, лейкопению. Выявленный по данным УЗИ-исследования и компьютерной томографии абсцесс селезенки носил специфический, связанный с нетуберкулезными микобактериями, характер. Развитию глубокой иммуносупрессии способствовало позднее выявление ВИЧ-инфекции у вполне социально адаптированной пациентки и, соответственно, несвоевременное начало антиретровирусной терапии, которую больная самостоятельно прерывала из-за плохого самочувствия. По причине позднего установления ВИЧ-статуса пациентки специфическая химиопрофилактика МАС-инфекции также отсутствовала. Следует считать оправданным, при наличии у ВИЧ-инфицированных больных с выраженной иммуносупрессией указанного симптомокомплекса, целенаправленное консультирование их фтизиатром, обследование, включающее бактериологическое исследование на нетуберкулезные микобактерии, в схему лечения включать антибиотики, эффективные в отношении атипичных микобактерий.

27.01.2015

### **Список литературы:**

1. Т. Н. Ермак. Вторичные заболевания у больных ВИЧ-инфекцией в России/Ермак Т. Н., Кравченко А. В., Шахгильдян В. И. В кн.: Российская науч.-практич. Конф. «Инфекции, вызываемые условно-патогенными микроорганизмами». Москва, 9-10 окт. 2007 г.: Сборник материалов. М.: 2007. 32-33.
2. Шахгильдян В. И., Васильева Т. Е., Перегудова А. Б. и др. Спектр, особенности клинического течения, диагностика оппортунистических и сопутствующих заболеваний у ВИЧ-инфицированных больных инфекционного стационара Москвы. Терапевтический архив, 2008, т. 80, с. 10-17.
3. Daley C.L., Griffith D.E. Pulmonary non-tuberculous mycobacterial infections / Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2010. — Vol. 14, № 6. — P. 665-671/
4. Гунтупова Л. Д. Микобактериозы во фтизиопульмонологической практике: обзор литературы и собственный опыт/Л. Д. Гунтупова, С. Е. Борисов, И. П. Соловьева, М. В. Макарова, Е. Н. Хачатурьянц. Практическая медицина. 25 июня 2011 г. №3.
5. Проблемы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией/Под общей редакцией О. П. Фроловой. — Бюллетень № 12. — М. Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2013. — с. 33-34.
6. Karakousis PC, Moore RD, Chaisson RE, Mycobacterium avium complex in patients with HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. Lancet infect Dis 2004. 4:557 – 65.
7. Хоффман К. Лечение ВИЧ-инфекции 2009/К. Хоффман, Ю. К. Рокштро - М.: Р.Валент, 2012. — 648 с.
8. Бартлетт, Дж. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. 2012 / Дж. Бартлетт, Дж. Галант. П. Фарм. — М.: Р.Валент, 2010. — 528 с.
9. Вирус иммунодефицита человека – медицина. Под редакцией Н. А. Белякова и А. Г. Рахмановой. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр. 2010. — 752 с.

10. Burman W.J., Jones, B.E. Clinical and radiographic features of HIV-related tuberculosis. *SeminRespir Infect* 2003; 18: 263-71.  
11. Ющук Н. Д. Национальное руководство // под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2009. – 1047 с. С. 784 – 796.

Сведения об авторах:

**Михайлова Найля Равкатовна**, доцент кафедры эпидемиологии и инфекционных болезней Оренбургского государственного медицинского университета, кандидат медицинских наук, e-mail: n.mikhaylova@list.ru

**Калинина Татьяна Николаевна**, доцент кафедры эпидемиологии и инфекционных болезней Оренбургского государственного медицинского университета, кандидат медицинских наук, e-mail: tkalinina31@gmail.com

**Лосин Евгений Иосифович**, доцент кафедры эпидемиологии и инфекционных болезней Оренбургского государственного медицинского университета, кандидат медицинских наук, e-mail: losinei@mail.ru

**Тучков Дмитрий Юрьевич**, доцент кафедры эпидемиологии и инфекционных болезней Оренбургского государственного медицинского университета, кандидат медицинских наук, e-mail: tudim@inbox.ru

**Мещеряков Виктор Григорьевич**, доцент кафедры эпидемиологии и инфекционных болезней Оренбургского государственного медицинского университета, кандидат медицинских наук

**Корнеев Алексей Геннадьевич**, доцент кафедры эпидемиологии и инфекционных болезней Оренбургского государственного медицинского университета, кандидат биологических наук, e-mail: proletela@mail.ru

460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6